

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089947 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 413/14**,
413/12, 405/14, 405/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003306

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. März 2004 (29.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 16 081.7 8. April 2003 (08.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **MORPHOCHEM AG** [DE/DE]; Aktiengesellschaft für Kombinatorische Chemie, Gmunder Strasse
37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HUBSCHWERLEN**,
Christian [FR/FR]; 15, rue de la Gendarmerie, F-68480
Durmenach (FR). **SURIVET**, Jean Phillippe [FR/FR];
19, rue Theo Bachmann, F-68300 Saint-Louis (FR).
ZUMBRUNN, Cornelia [DE/CH]; Alemannengasse 57,
CH-4058 Basel (CH).

(74) Anwälte: **FORSTMAYER**, Dietmar usw.; Boeters &
Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

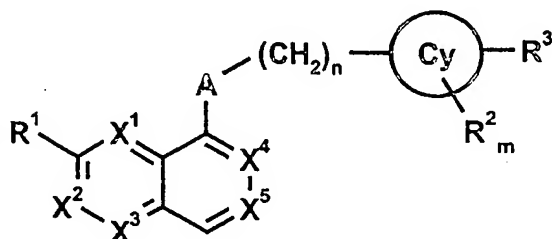
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/089947 A2

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS HAVING AN ANTIBACTERIAL ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN MIT ANTIBAKTERIELLER AKTIVITÄT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel antibac-
terial compounds of formula (I). Said compounds are
of interest, inter alia, as topoisomerase IV (topo IV)
and DNA gyrase inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Anmeldung beschreibt neuartige antibakterielle
Verbindungen der Formel (I). Diese Verbindungen
sind unter anderem als Inhibitoren von Topoisomerase
IV (Topo IV) sowie von DNA Gyrase von Interesse.

Neue Verbindungen mit antibakterieller Aktivität

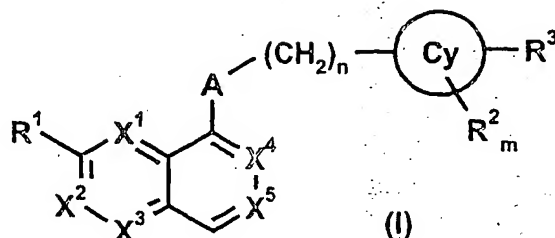
In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108-115)

Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistent, sondern auch gegen Vancomycin hoch-resistent ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565-567).

Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige Verbindungen mit antibakterieller Aktivität. Diese Verbindungen sind unter anderem als Inhibitoren von Topoisomerase IV (Topo IV) sowie von DNA Gyrase von Interesse.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



5 wobei

A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, eine NH, eine Alkylen-, eine Alkenylen-, eine Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

10

X¹, X², X³, X⁴ und X⁵ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CH oder CR⁴ sind,

15 Cy eine Cycloalkylen-, eine Heterocycloalkylen-, eine Arylen- oder eine Heteroarylengruppe ist.

20 R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Amino-, eine Thiol-, eine Alkyl-, eine Heteroalkyl-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyloxy-, eine Cyloalkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Alkylcycloalkyl-, eine Heteroalkylcycloalkyl-, eine Cycloalkyloxy-, eine Alkylcycloalkyloxy-, eine Heterocycloalkyloxy oder eine Heteroalkylcycloalkyloxygruppe ist,

25 die Reste R² unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,

Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, oder zwei der Reste R^2 zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

R^3 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

R^4 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

n gleich 0, 1 oder 2 ist und

m gleich 0, 1 oder 2 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Pentyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder

verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppelbindungen bzw. Alkinylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkinyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-, Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln

R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$, $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- , $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$,

$R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$,
 $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$,
5 $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, wobei R^a
ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkynylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom,
eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -
Alkynylgruppe; R^c ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-,
10 eine C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -Alkynylgruppe; R^d ein
Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkynylgruppe und Y^a eine direkte Bindung,
eine C_1-C_6 -Alkylen-, eine C_2-C_6 -Alkenylen- oder eine C_2-C_6 -
Alkynylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe
15 mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome
ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für
Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy,
n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl,
20 Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino,
Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino,
Methyl-aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-
Propylaminoethyl, Enoether, Dimethylaminomethyl,
Dimethylaminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy,
25 Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-
Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele
für Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril, Cyanat-,
Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-
gruppen.

30

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte
oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl)
cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt

1 oder 2) aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4,5]-decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalanyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

15

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkynylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkynylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Koh-

lenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

25

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-, cycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin,

30

Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclohexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein
5 oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die
15 entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch
25 Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinyllheterocycloalkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyll-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkenyl-

yl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylhetero-
cycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Hetero-
arylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkyl-
heterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen
5 gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach
ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydro-
isochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl-,
4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-,
4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

10

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-
alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl
und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in
denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen
15 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O,
SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich
auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
20 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O,
SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Dieser
Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit
unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆
Alkinyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉
25 Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂
Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkyl-Gruppen substituiert
sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer
30 Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren
enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl
alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere,
als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des

weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren
5 Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})\text{CH}_2$,
10 CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, NHCO , CONH , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei drei, vier oder fünf der Gruppen X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und X^5 ,
15 CH-Gruppen sind.

Wiederum bevorzugt ist R^1 eine $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyloxy-}$ oder eine $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Heteroalkyloxygruppe}$, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratomer ersetzt sein
20 können.

Besonders bevorzugt ist R^1 eine Methoxygruppe.

Wiederum bevorzugt ist R^2 eine Hydroxy-, eine $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Heteroalkyl-}$ oder eine $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{-Heteroaralkyl-}$
25 gruppe.

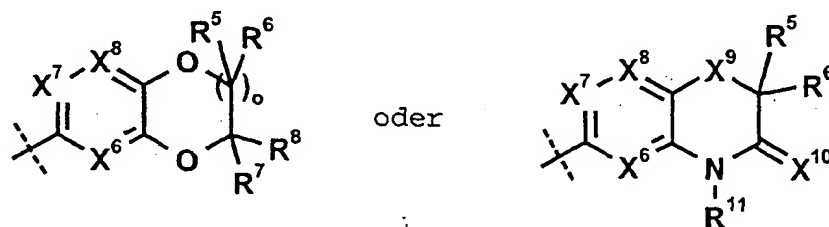
Weiter bevorzugt ist R^3 eine Heteroalkylcycloalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

30

Besonders bevorzugt ist R^3 eine Gruppe der Formel $-\text{B}-\text{Y}$, wobei B eine Alkylen- (insbesondere eine $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-}$ gruppe), Alkenylen-, Alkinylen- oder eine Hetero-

alkylengruppe (insbesondere eine C₁-C₄-Heteroalkylen-
gruppe) ist und Y eine Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-,
Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkyl-
cycloalkyl- oder eine Heteroalkylcycloalkylgruppe (ins-
5 besondere eine Heterocycloalkyl- oder eine Arylhetero-
cycloalkylgruppe) ist.

Wiederum bevorzugt weist Y eine der folgenden Strukturen
auf

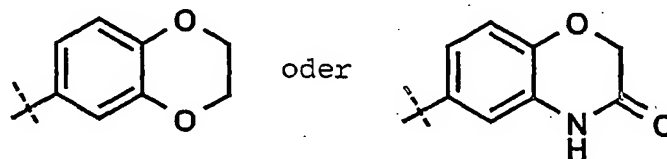


10

wobei X⁶, X⁷ und X⁸ unabhängig voneinander Stickstoffatome
oder Gruppen der Formel CR⁹ sind, X⁹ und X¹⁰ unabhängig
voneinander Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Gruppen
der Formel NR¹⁰ sind, o gleich 0, 1 oder 2 ist, R⁵, R⁶, R⁷,
15 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoffatome,
Halogenatome, Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder
Heteroalkylgruppen sind und R¹⁰ und R¹¹ unabhängig
voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-
oder Heteroalkylgruppen sind.

20

Besonders bevorzugt weist Y eine der folgenden Strukturen
auf:

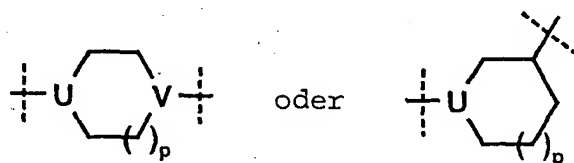


25 Weiter bevorzugt hat der Linker -A-(CH₂)- eine Kettenlänge
von 2 oder 3 Atomen.

Des weiteren bevorzugt ist R^4 ein Fluor- oder ein Chloratom oder eine C_1 - C_4 -Alkyloxy-, oder eine C_3 - C_6 -Dialkylaminomethylgruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.

Wiederum bevorzugt ist Cy eine Cycloalkylen- oder eine Heterocycloalkylengruppe mit ein oder zwei Ringen und 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatomen.

Besonders bevorzugt ist Cy eine Gruppe der Formeln



wobei U ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH oder COH ist und V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und p gleich 0 oder 1 ist. An diese Gruppe können die Substituenten jeweils sowohl equatorial als auch axial gebunden sein.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

25

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

30

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie

5 Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder

10 Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morpholin oder Arginin Salze.

15 Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten,

20 können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

25 Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-,

30 Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder
5 einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte
10 Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen,
15 Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz,
20 Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett,
25 Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann
30 man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet

sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur
5 Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe
10 beinhalten.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen
15 variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen
20 Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische Einzeldosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

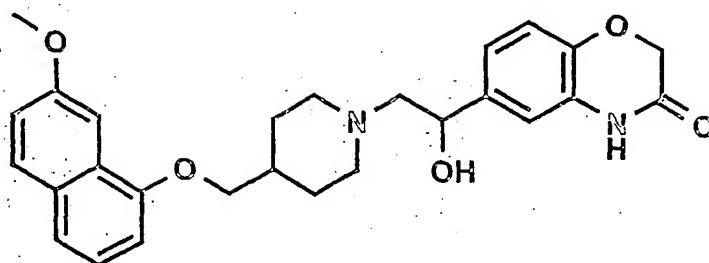
25

BEISPIELE

Beispiel 1: (R,S)-6-(1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

30

17



Synthese von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-
piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

- 5 Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (1.14 g; 4.3 mmol)
in THF (5 ml) wurde tropfenweise Diethyazodicarboxylat
(755mg; 4.3 mmol) zugetropft. 4-Hydroxymethyl-piperidine-
1-carbonsäure tert-butyl ester (850 mg, 3.95 mmol) wurde
zugegeben, gefolgt von 7-methoxy-1-naphthol
10 (synthetisiert analog Aust. J. Chem. 1993, 46, 731) (668
mg; 3.95 mmol). Die gelbe Lösung wurde über Nacht bei
Raumtemperatur gerührt, eingengt und mittels
Säulenchromatographie an Silica Gel (hex/EtOAc 4:1)
gereinigt. Man erhielt 1.11g (76%) eines farblosen Oels.

15

MS (ESI⁺): 372.3 [M+H⁺]

Synthese von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-
piperidin

- 20 Eine Lösung von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-
piperidine-1-carbonsäure tert-butyl ester (1.11 g) in
Dichlormethan (10 ml) wurde bei Raumtemperatur unter
Argon mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt und während
zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am
25 Rotationsverdampfer eingengt, in Dichlormethan
aufgenommen und mit conc. Ammoniaklösung gewaschen. Die
organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und
eingengt.

Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 5 Ein Gemisch aus 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin (271 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Triethylamin (1 ml) versetzt und während 2h auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser
10 gegossen und mit EtOAc extrahiert. Organische Phasen mit NH₄Cl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der kristalline Rückstand wurde mit MeOH und EtOAc verrührt und abgenutscht. Man erhielt 250 mg (52%) reines Produkt.

15

MS (ESI⁺) 461 [M+H⁺]

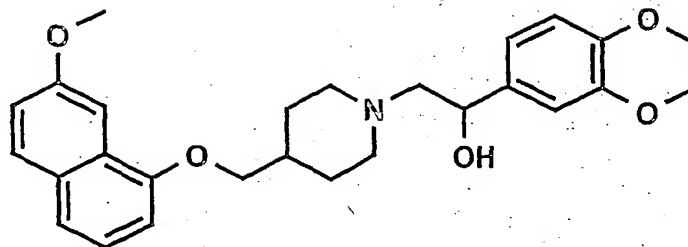
Synthese von (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 20 Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (150 mg) in EtOH (2 ml) wurde mit NaBH₄ (1 eq) versetzt und während 2h bei rt gerührt. Das
25 Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, in Wasser aufgenommen und die weissen Kristalle abgenutscht und unter Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 140 mg reines Produkt.

MS (ESI⁺) 463.5 [M+H⁺]

30

Beispiel 2: (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanon



Synthese von 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin

5

In einem 50ml Rundkolben wurde 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde (1g, 6.09 mmol) in Acetonitril (15 ml) gelöst, Trimethylsulfoniumjodid (1.28g, 6.28 mmol) und KOH (2.4 g) und einige Tropfen
 10 Wasser dazugegeben und 1.5h bei 60°C rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde
 15 mit Hex1:EE1 chromatographiert. Man erhielt 1g (100%) reines Produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): 6.80-6.77 (m, 3H); 4.27 (s, 4H); 3.78 (dd, J=2.61, 4.02, 1H); 3.11 (dd, J=4.02, 5.4, 1H); 2.79 (dd,
 20 J=2.61, 4.5, 1H)

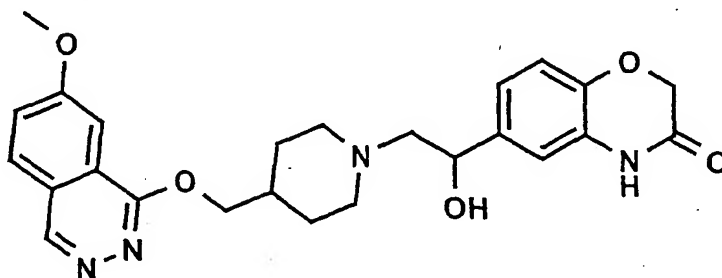
Synthese von (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanon

25 Zu einer Lösung von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und

Kaliumcarbonat (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 C gerührt, am Hochvakuum eingeeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Man erhielt 62.5 mg (38%) als beigen Schaum.

MS (ESI⁺) 450.5 [M+H⁺]

Beispiel 3: (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



Synthese von 1-Chloro-7-methoxy-phthalazin

Ein Gemisch aus 7-Methoxy-2H-phthalazin-1-on (2.2 g, 12.5 mmol, hergestellt wie in J. Am. Chem. Soc 1924, 1889 beschrieben) und POCl₃ (10 ml) wurde während 6h zum Rückfluss erhitzt. Der Überschuss POCl₃ wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Organische Phase mit Wasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (hex/EtOAc 1:1) gereinigt.

¹H-NMR (CDCl₃): 9.33 (s, 1H); 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.58 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H); 7.52 (d, J=2.2 Hz, 1H); 4.0 (s, 3H)

5 MS (ESI⁺) 195/197 [M+H⁺]

Synthese von 4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure
10 tert-butyl ester (475 mg, 2.2 mmol) in DMF (10 ml) wurde mit NaH Dispersion (55%, 96 mg) versetzt und 5 Minuten rühren gelassen. Eine Lösung von 1-Chloro-7-methoxy-phthalazine (430 mg; 2.2 mmol) in DMF wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch während 4h bei Raumtemperatur
15 gerührt, mit EtOAc und Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Es wurden 709 mg (86%) erhalten.

20

MS (ESI⁺) 374.5 [M+H⁺]

Synthese von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin

25 Die BOC gruppe wurde analog Beispiel 1 mit TFA in DCM entschützt.

MS (ESI⁺) 284.5 [M+H⁺]

30 Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
Ein Gemisch aus 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin (273 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Triethylamin (1 ml) versetzt und während 2h auf 50 C erhitzt. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, der abgenutscht und mit MeOH/EtOH/THF verrührt wurde. Man
5 erhielt auf diese Weise 80 mg reines Produkt.

MS (ESI⁺) 463.5 [M+H⁺]

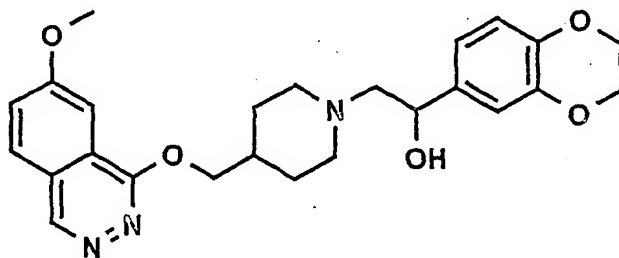
Synthese von (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-
10 phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (40 mg) in EtOH (2 ml) und THF (2 ml) wurde mit NaBH₄ (1
15 eq) versetzt und während 2h bei rt gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf SiO₂ adsorbiert und mittels Chromatographie (DCM/MeOH 9:1 +1% NH₄OH) gereinigt. Man erhielt 25 mg reines Produkt.

20 MS (ESI⁺) 465.5 [M+H⁺]

Beispiel 4: (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-
2-[4-(7-methoxy-phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-
yl]-ethanol

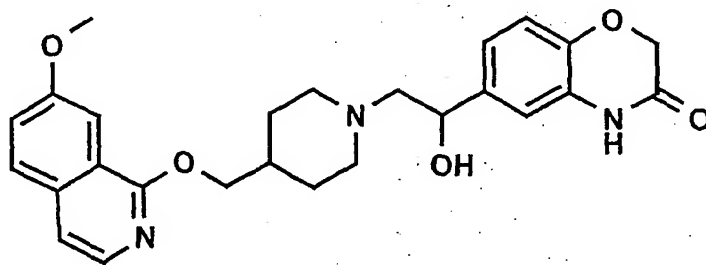
25



Zu einer Lösung von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-
phthalazin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-
benzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde
Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und Kaliumcarbonat
5 (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch
wurde über Nacht bei 80 °C gerührt, am Hochvakuum
eingeeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc
extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄
getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels
10 Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Man erhielt
58.7 mg (35%) als weissen Schaum.

MS (ESI⁺) 452.5 [M+H⁺]

15 Beispiel 5: 6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-
yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-
3-on



20 Synthese von 1-Chloro-7-methoxy-isochinolin

Ein Gemisch aus 7-Methoxy-2H-isochinolin-1-on (6.5 g, 37
mmol, hergestellt analog J. Heterocycl. Chem 1985, 22,
328) und POCl₃ (50ml) wurde während 6h zum Rückfluss
erhitzt. Der Überschuss POCl₃ wurde am Rotationsverdampfer
25 abdestilliert und der Rückstand in EtOAc aufgenommen.
Organische Phase mit Eiswasser und Bicarbonatlösung
gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das

Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (hex/EtOAc 3:1) gereinigt.

MS (ESI⁺) 194.5 [M+H⁺]

5

Synthese von 4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (1075 mg, 5 mmol) in THF (20 ml) wurde
10 mit NaH Dispersion (55%, 240 mg) versetzt und 5 Minuten
rühren gelassen. Eine Lösung von 1-Chloro-7-methoxy-
isochinolin (965 mg; 5 mmol) in THF wurde zugetropft und
das Reaktionsgemisch während 5h bei 50°C und über Nacht
bei Raumtemperatur gerührt, mit Ether und Wasser
15 verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen
und über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde
mittels Chromatographie an SiO₂ (hex/EtOAc 3:1) gereinigt.
Es wurden 1.16 g (62%) erhalten.

20 MS (ESI⁺) 373.5 [M+H⁺]

Synthese von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin

Die BOC Gruppe wurde analog Beispiel 1 mit TFA in DCM
25 entschuetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.8 (d, J=5.97 Hz, 1H); 7.58 (d, J=8.91, 1H); 7.43 (d, J=2.52, 1H); 7.24, (dd, J=8.91, 2.52, 1H);
7.08 (d, J=5.97, 1H); 4.32 (d, J=6.51, 2H); 3.88 (s, 3H);
30 3.26-3.24 (m, 2H); 2.88-2.70 (m, 2H); 2.1-2.05 (m, 1H);
2.0-1.9 (m, 2H); 1.60-1.46 (m, 2H)

Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
Ein Gemisch aus 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin (272 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit K_2CO_3 (1 eq) versetzt und über Nacht auf 50 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Chromatographie an SiO_2 (EtOAc) gereinigt. Man erhielt auf diese Weise 250 mg (54%) reines Produkt.

MS (ESI⁺) 462.5 [M+H⁺]

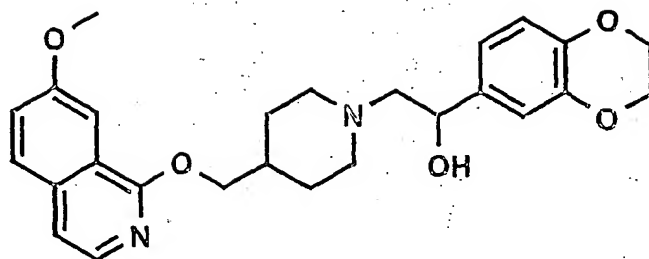
Synthese von 6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (200 mg, 0.5 mmol) in EtOH (20 ml) wurde mit $NaBH_4$ (40 mg) versetzt und während 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf SiO_2 adsorbiert und mittels Chromatographie (DCM/MeOH 9:1 +1% NH_4OH) gereinigt. Das Produkt wurde aus Ether kristallisiert. Man erhielt 55 mg (28%) reines Produkt.

MS (ESI⁺) 464 [M+H⁺]

Beispiel 6: Synthese von 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanol

26



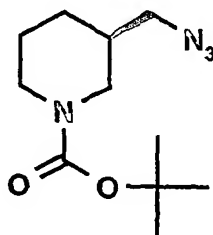
Zu einer Lösung von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-
 isochinolin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-
 5 dihydro-benzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml)
 wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und
 Kaliumcarbonat (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das
 Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 C gerührt, am
 Hochvakuum eingeeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc
 10 extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄
 getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels
 Chromatographie an SiO₂ (EtOAc) gereinigt. Man erhielt
 58.7 mg (35%) als weissen Schaum.

15 MS (ESI⁺) 451.5 [M+H⁺]

Beispiel 7: 2-(3-((2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-
 methyl)-amino)-methyl)-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-
 chinolin-5-yl)-ethanol

20

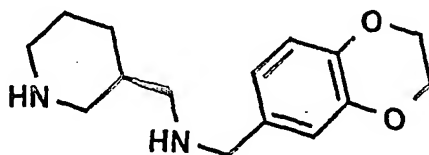
Synthese von 3-Azidomethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-
 butyl ester



Zu einer Lösung von (3R)-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (2g, 9.29 mmol hergestellt analog Tetrahedron Lett 2002, 43, 8917 und Gazz. Chim. Ital. 1972, 102, 189.) in DCM (30 mL) wurden bei 0°C,
5 Triethylamin (2.6mL, 18.6mmol), und dann Methansulfonylchlorid (0.8mL, 10.3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Gesättigte NaHCO₃ Lösung (20mL) und DCM (30mL) wurden zugegeben. Die zwei Phasen wurden
10 getrennt und die organische Phase mit Sole (20mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde schnell über Silica filtriert (AcOEt/Hex 1:1). Das Rohprodukt wurde in DMF (40 ml) aufgenommen und mit Natriumazid (1.2 g, 18.4 mmol) versetzt. Das
15 Reaktionsgemisch wurde während 5h bei 80°C gerührt, am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Ether und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Es
20 konnten 2.16g (9 mmol) als Oel isoliert werden.

MS (EI) m/z : 241.4 [M+H⁺]

Synthese von (R)-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-
25 methyl)-piperidin-3-ylmethylamin



Eine Lösung von 3-Azidomethyl-piperidin-1-carbonsäure
30 tert-butyl ester (2.16 g, 9 mmol) in THF (60mL) und

Wasser (1mL) wurde mit polymergebundenem Triphenylphosphin (6.3 g, 3.6 mmol/g) versetzt. Das Gemisch wurde während 4 Tagen bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und in
5 Methanol (35ml) aufgenommen. 1,4-Benzodioxan-6-carboxaldehyde (1.48 g, 9 mmol) und 3A MS (9.6g) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 5h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Natriumborhydrid (1.2g, 31.7 mmol) zugegeben wurde. Das Gemisch wurde für weitere
10 16h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und in Wasser (100ml) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2*200ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an SiO₂ (DCM-MeOH 19-1)
15 gereinigt. Es wurden 2.2 g Produkt als Oel erhalten. Dieses Oel wurde in TFA (10 ml) aufgenommen und während 1 h gerührt. Das Gemisch wurde eingeeengt, in wässriger Ammoniaklösung aufgenommen und mit DCM (2*30ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über
20 MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Es konnten 1.44g (5.53 mmol) Produkt als Oel isoliert werden.

MS (EI) m/z : 263.0 [M+H⁺]

25 Synthese von 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon
(Synthesis 2002, 83)

Eine Lösung aus 3-Bromchinolin (10.4 g, 50 mmol) in conc. H₂SO₄ (50 ml) wurde bei Raumtemperatur mit NBS (10.7g, 60 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Das
30 Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit wässriger Ammoniaklösung basisch gestellt und mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an

SiO₂ (DCM/hex 6:4, DCM, EtOAc) gereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 8g (56%) 3,5-Dibromochinolin als weisse Kristalle.

5 ¹H-NMR (CDCl₃): 8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.07 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.88 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.60 (t, J=7.8Hz, 1H);

MS (ESI+) m/z 285/287/289 [M+H⁺]

10

Dieses Dibromid (2 mmol) wurde durch Reaktion mit Natriummethylat (4 mmol) in HMPT (8 ml) (Tetrahedron 2002, 58, 1125) gelöst und im Mikrowellenofen während 2 min auf 90 C erhitzt. Diese Prozedur wurde 6mal
15 wiederholt. Das vereinte Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen, mit Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie ans SiO₂ (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Man erhielt 2.78 g (67%) 5-Bromo-3-methoxychinolin.

20

Dieses 5-Bromo-3-methoxychinolin wurde zu 1-(3-Methoxychinolin-5-yl)-ethanon umgesetzt wie in der Literatur (WO 0208224) beschrieben.

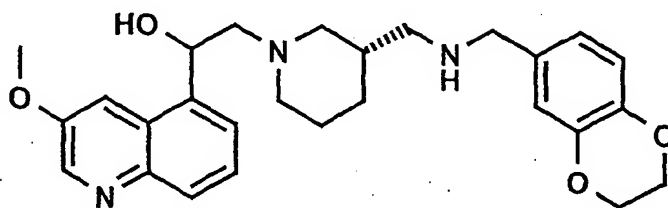
25 1-(3-Methoxychinolin-5-yl)-ethanon (500 mg, 2.5 mmol) in AcOH (10 ml) wurde mit Br₂ (1eq) und HBr (33% in AcOH) versetzt. Das Gemisch wurde während 2h bei rt gerührt. Laut MS bildete sich ein Gemisch aus mono- und dibromierten Produkt. Das Reaktionsgemisch wurde mit
30 Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Organische Phasen mit Wasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Die Produkte wurden mittels Chromatographie an SiO₂ (hex/EtOAc 2:1) getrennt. Man

erhielt 225 mg 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon.

¹H-NMR (CDCl₃): 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.65 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H); 8.13 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.64 (t, J=7.8 Hz, 1H); 4.65 (s, 2H); 4.01 (s, 3H).

MS (ESI+) m/z 280/282 [M+H⁺]

- 10 Synthese von (1-RS)-2-(3(S)-{[(2,3-Dihydro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanol



15

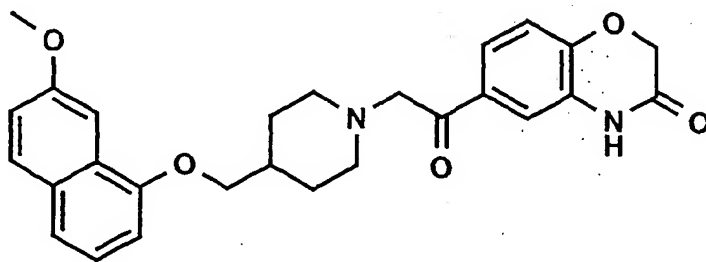
- Eine Lösung von 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon (0.113 g, 0.4 mmol) und (R)-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-3-ylmethyl-amin (0.106 g, 0.4 mmol) in THF (3mL) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und der Rückstand in Methanol (2mL) aufgenommen. Nachdem auf 0°C gekühlt worden war, wurde NaBH₄ (0.031g, 0.8 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während einer Stunde bei 0°C gerührt. Es wurde Wasser (3 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch eingengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie (DCM-MeOH 9-1 1% NH₄OH) gereinigt. Man erhielt (1-RS)-2-(3(S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-
- 20
- 25

methyl}-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-
ethanol (0.097g, 0.21 mmol).

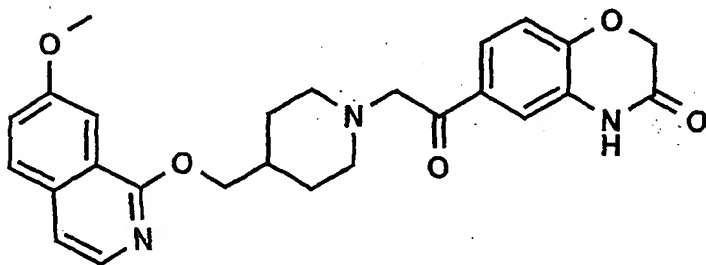
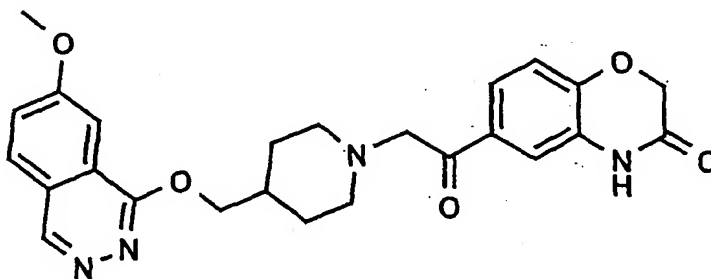
MS (EI) m/z: 464.5 [M+H⁺]

5

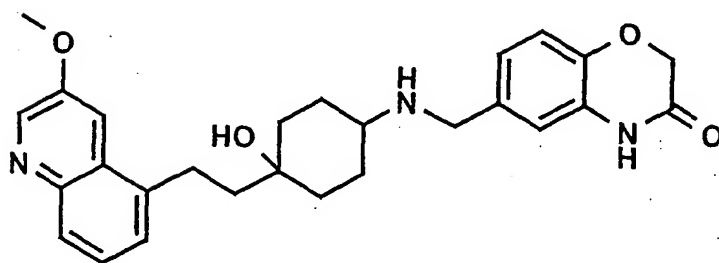
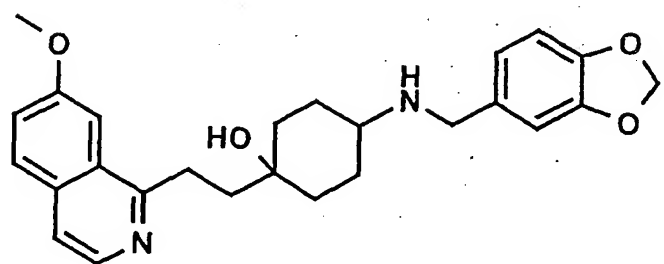
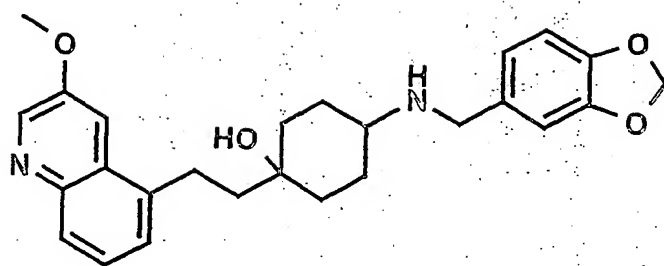
Die folgenden Beispiele wurden analog zu den oben
beschriebenen hergestellt:



10

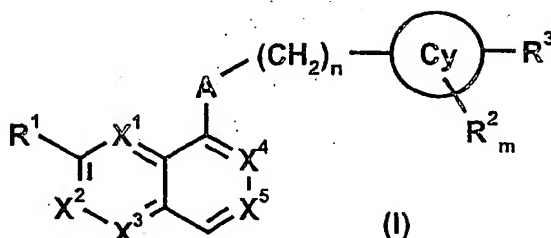


32



Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



(II)

wobei

A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, eine NH, eine Alkylen-, eine Alkenylen-, eine Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

X¹, X², X³, X⁴ und X⁵ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CH oder CR⁴ sind,

Cy eine Cycloalkylen-, eine Heterocycloalkylen-, eine Arylen- oder eine Heteroarylengruppe ist.

R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Amino-, eine Thiol-, eine Alkyl-, eine Heteroalkyl-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyloxy-, eine Cyloalkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Alkylcycloalkyl-, eine Heteroalkylcycloalkyl-, eine Cycloalkyloxy-, eine Alkylcycloalkyloxy-, eine Heterocycloalkyloxy oder eine Heteroalkylcycloalkyloxygruppe ist,

die Reste R^2 unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, oder zwei der Reste R^2 zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

R^3 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

R^4 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

n gleich 0, 1 oder 2 ist und

m gleich 0, 1 oder 2 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})\text{CH}_2$, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, NHCO , CONH , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ ist.

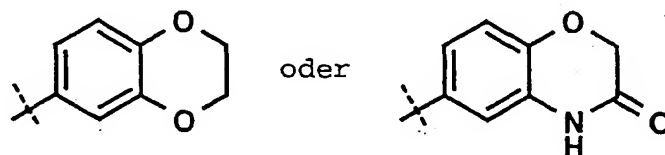
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei drei, vier oder fünf der Gruppen X^1 , X^2 , X^3 , X^4 und X^5 , CH-Gruppen sind.
- 5 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 eine C_1 - C_4 -Alkyloxy- oder eine C_1 - C_4 -Heteroalkyloxygruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.
- 10 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 eine Methoxygruppe ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei
15 R^2 eine Hydroxy-, eine C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Heteroalkyl- oder eine C_6 - C_{12} -Heteroaralkylgruppe ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei
20 R^3 eine Heteroalkylcycloalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei
25 R^3 eine Gruppe der Formel -B-Y ist, wobei B eine Alkylen-, Alkenylen-, Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist und Y eine Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl- oder eine Heteroalkylcycloalkylgruppe ist.
- 30 9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei Y eine der folgenden Strukturen aufweist,

36



wobei X^6 , X^7 und X^8 unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR^9 sind, X^9 und X^{10} unabhängig voneinander Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Gruppen der Formel NR^{10} sind, o gleich 0, 1 oder 2 ist, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome, Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind und R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind.

10. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei Y eine der folgenden Strukturen aufweist:



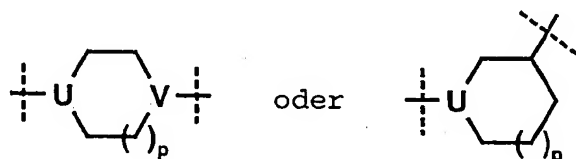
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei der Linker $-A-(CH_2)_n-$ eine Kettenlänge von 2 oder 3 Atomen aufweist.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei R^4 ein Fluor- oder ein Chloratom oder eine C_1 - C_4 -Alkyloxy-, oder eine C_3 - C_6 -Dialkylaminomethylgruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratom ersetzt sein können.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei Cy eine Cycloalkylen- oder eine Heterocycloalkylengruppe mit ein oder zwei Ringen und 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatomen ist.

5

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei Cy eine der folgenden Strukturen aufweist,



10 wobei U ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH oder COH ist und V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und p gleich 0 oder 1 ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 14 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.

15

16. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.

20